

章美玲, 崔亚茹, 陈抒鹏, 等. 中医药干预白血病干细胞免疫逃逸研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 137-143.
Zhang ML, Cui YR, Chen SP, et al. Mechanism of leukemia stem cells immune escape by Traditional Chinese Medicine intervention [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 137-143.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.02.017

中医药干预白血病干细胞免疫逃逸研究进展

章美玲¹, 崔亚茹¹, 陈抒鹏¹, 罗钧允¹, 曾英坚^{1,2*}

(1. 江西中医药大学, 南昌 330000; 2. 江西中医药大学附属医院, 南昌 330000)

【摘要】 白血病是目前临床上高发的急危重症, 病死率极高, 其中白血病干细胞(leukemia stem cells, LSC)发生免疫逃逸是白血病诱导缓解后复发及进展的主要因素。中医药(Traditional Chinese Medicine, TCM)临床诊疗具有鲜明的辨证论治优势, 基于“以平为期”的诊治目的, 中医药辨治白血病强调恢复人体机能的“阴阳和谐”, 有助于提高机体自身免疫力, 符合干预肿瘤细胞免疫逃逸的机制。本文从文献研究及中医理论探讨中医药干预 LSC 免疫逃逸的机制及其研究进展。

【关键词】 中医药; 白血病细胞; 免疫逃逸; 干预机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 02-0137-07

Mechanism of leukemia stem cells immune escape by Traditional Chinese Medicine intervention

ZHANG Meiling¹, CUI Yaru¹, CHEN Shupeng¹, LUO Junyun¹, ZENG Yingjian^{1,2*}

(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000, China.

2. the Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000)

【Abstract】 Leukemia is a critical disease with a high incidence and extremely high fatality rate. Immune escape by leukemia stem cells (LSC) is the main factor for recurrence and progression after remission. Clinical diagnosis and treatment by Traditional Chinese Medicine (TCM) have distinct advantages of syndrome differentiation and treatment. Based on the purpose of diagnosis and treatment, leukemia treatment by TCM emphasizes the harmony of yin and yang to restore human functions, which is conducive to improve autoimmunity and conforms to the mechanism of intervention for tumor cell immune escape. This article discusses the mechanism and research progress of TCM interventions in LSC immune escape based on literature and TCM theory.

【Keywords】 Traditional Chinese Medicine; leukemic cells; immune escape; intervention mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

白血病作为一种血液系统恶性克隆性肿瘤疾病, 临床治疗难度大、预后差, 具有较高的发病率和病死率^[1]。据统计, 2022 年我国白血病患者新增病例占

所有新增癌症病例比例超 18%, 死亡病例占所有癌症死亡病例的 20% 左右, 其 5 年相对生存率不到 28%^[2-3]。其发病机制主要是造血干细胞癌变后不

【基金项目】 国家自然科学基金(82260914); 江西省自然科学基金面上项目(20192BAB205100); 江西省中医药管理局临床研究基地(第二批)建设项目(赣中医药科教字[2021]3号)。

【作者简介】 章美玲(1990—), 女, 讲师, 博士研究生, 研究方向: 血液病的中医药防治。E-mail: 1006028230@qq.com

【通信作者】 曾英坚(1975—), 男, 主任中医师, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治血液系统疾病。E-mail: 13431762390@163.com

受机体控制,生长增殖、分化及凋亡存在障碍^[4],导致白细胞恶性增殖,骨髓及其他非造血组织中可发现大量处于不同发育阶段的病变白细胞浸润,临床主要表现为淋巴结肿大、贫血、出血、乏力、发热、多汗等^[5-6]。虽然随着医疗技术的不断进步,白血病诱导完全缓解率也不断提高,但大多数患者的疾病复发仍是其治疗的最主要难点,降低或避免白血病缓解后的复发是目前临床迫切需要解决的问题。

1 白血病干细胞 (leukemia stem cells, LSC) 免疫逃逸及其临床风险

1.1 诱导 LSC 衰老、凋亡并清除是治疗白血病的关键环节

目前研究认为 LSC 是白血病起始和维持细胞, LSC 具有自我更新和多向分化的潜能,参与白血病的发病及传变^[7]。研究表明, LSC 的免疫表型为 CD34⁺CD38⁻,并经实验证实 CD34⁺CD38⁻表型的 LSC 可克隆形成白血病^[8]。白血病的治疗方式主要包括化疗、放疗、异基因造血干细胞移植及免疫疗法等,其中化疗仍是目前临床上用以治疗白血病的最有效手段之一^[1]。这些治疗方式的机制都是基于破坏异常 LSC,诱导 LSC 衰老、凋亡并清除,促进正常细胞的再生和生长^[6]。

1.2 干预 LSC 免疫逃逸是抑制白血病复发及进展的有效手段

LSC 的自我更新能力可维持白血病细胞的恶性克隆,故 LSC 是能否治愈白血病的决定因素,但 LSC 对化疗及免疫疗法具有一定抵抗特性,同时对机体免疫杀伤具有一定逃逸性,从而导致白血病的复发与进展^[8],基于“阴平阳秘,精神乃至”“正气存内,邪不可干”中医理论,如果白血病患者机体免疫系统功能恢复正常,则能在白血病获得诱导缓解后通过免疫监视和杀伤清除残留的 LSC,最终治愈白血病。因而通过干预 LSC 免疫逃逸,促进 LSC 凋亡及清除,是抑制白血病缓解后复发及进展的有效手段。

2 中医临床辨治白血病特色及现状概况

2.1 中医临证强调辨病辨证相结合,突出辨证个体化、阶段性特色

中医临证突出辨证论治,但强调辨病辨证相结合;如《伤寒论》中强调首辨六经病,再辨寒证热证、实证虚证;《金匱要略》开创病证结合辨治杂病的先河;《温病学》强调风温病与春温病的发病特点不同,证候演变亦不同。可见病证结合,先辨病再辨

证一直以来是中医临证特色。究其原由乃辨病辨证,虽都揭示疾病本质,但辨病侧重于体现疾病全程全貌中的基本矛盾点;辨证侧重于体现疾病不同阶段中个体的主要矛盾。辨病可以提示辨证的常规范围,简化辨证过程;辨证能更深入了解疾病全程各阶段、全貌各分支的具体病理类型及演变情况,丰富对疾病本质及其传变规律的认识^[9]。所以病证合参,先辨病再辨证是中医临证论治的特点及优势。

2.2 中医经典古籍对白血病的认识

白血病作为病种概念,属于现代疾病范畴,中医古籍中并无“白血病”病名。联系其临床表现及实际,符合中医“伏气温病”“虚劳”“髓癆”“血积”“癥瘕”“热劳”“痰核”等病证^[6]。由于该病的进展迅速、控制难、病情较重、易反复、预后凶险等特征,又称为“急劳”^[10]。中医学认为白血病是正虚邪实夹杂病证,在正气虚损的基础上又伴有邪实,临床多表现为气血亏虚或气阴亏虚,并夹杂温热邪毒或痰瘀邪毒等^[11-12]。在中医整体观、动态观等哲学观念指导下,治疗强调辨病辨证相结合,突出辨证,随证治之,全程固护正气,重视人体正气与毒邪之间的较量,以平为期为最终治疗目的。

2.3 现代中医各家对白血病诊疗的现状概括

现代医家们运用中医药治疗白血病均有自己独到的经验,老一辈中医名家,学验丰富,如周永明教授、周郁鸿教授、杨文华教授等提出辨证要突出疾病证候阶段性、个体化特点,分期论治、标本兼治,选方用药强调扶正祛毒,攻补兼施^[13-15]。如杨文华教授根据 AML 临床治疗阶段差异,分期辨治,并创立急性白血病的“四期单元疗法”,全程重视扶正益气,培本固元^[15]。顾振东教授团队基于《理虚元鉴》对虚劳病的论述,提出气阴两虚为本,邪毒内伏为标,本虚标实乃白血病关键病机,并创制益气养阴方,方中重用黄芪、生地^[16]。王新梅等^[17]研究发现,以“祛邪解毒,扶正固本”为法,方药为黄连解毒汤合当归补血汤加减治疗 AML,能显著改善患者中医证候,提升机体免疫调节功能,进而提高缓解率。赵修诚^[18]结合自己近 50 年的临床经验,认为急性白血病的病机是伤寒邪陷少阴,证属外邪内陷少阴亡阳亡血证,治法当以回阳救逆以托邪外出,方选四逆加人参汤加减。张瑞丹等^[19]研究发现,老年 AML 在西化疗基础上,辨证予“抗白延年汤”等中药以清热解毒兼益气扶正,可获较佳疗效。曾

英坚等^[20]结合疾病特点,根据患者证候特点,辨证论治,在化疗前采用和枢机化药毒、调气机和脏腑、交阴阳安睡眠、扶正气强体能的治法,调患者阴阳,改善不适症状。

3 LSC 免疫逃逸机制及中医药干预研究

3.1 LSC 免疫逃逸机制研究

现代研究统一认为白血病患者体内存在严重的免疫功能紊乱。LSC 免疫逃逸是指 LSC 通过各种机制逃避免疫系统的攻击和清除,从而导致 LSC 无法被免疫系统有效地清除。这种现象可能会导致白血病患者在体内不断增殖,最终导致疾病的恶化和复发。LSC 免疫逃逸机制主要包括抑制免疫细胞的功能、改变细胞表面分子的表达、产生免疫抑制因子等^[21]。

3.1.1 T 淋巴细胞免疫异常

肿瘤诱导的 T 淋巴细胞无能及 T 淋巴细胞耗竭为肿瘤患者的免疫逃逸机制之一^[21]。在肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞表面过表达的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 分子结合后通过 PD-1 抑制 T 细胞的活化,导致 T 细胞功能耗竭,从而实现肿瘤的免疫逃逸^[22]。吴璨等^[23]通过实验研究发现,B7-H1 可通过增加肿瘤中抑制性 T 细胞、减少效应 T 细胞的数量和降低细胞免疫因子的水平来促进 AML 进展和 LSC 免疫逃逸。翟志敏教授团队研究发现 Tregs 是诱导 AML 患者 LSC 免疫逃逸的关键因素^[24]。IL-35 可以通过抑制 Tregs、促进 Tregs 和 iTregs 的表达以及直接促进 AML 细胞增殖、抑制 AML 细胞凋亡来诱导 LSC 免疫逃逸;同时 Tregs 及其分泌的 IL-35 还是影响 CIK 细胞杀伤 AML 细胞活性的重要因素。

3.1.2 吞噬功能异常

巨噬细胞同时具有效应细胞和抗原递呈细胞的功能,参与体内免疫应答过程。CD47(整联蛋白相关蛋白 IAP)是一种广泛表达于细胞膜表面的免疫球蛋白样蛋白质,几乎所有癌种均有 CD47 高表达现象,包括白血病^[25]。揭晓亮等^[26]通过综述发现 CD47 与信号调节蛋白 α 形成的信号复合物,是促使 LSC 从巨噬细胞介导吞噬作用中逃逸的关键因素。也有研究表明,肿瘤细胞自噬途径可作为肿瘤细胞逃避免疫杀伤的保守介质^[27],且自噬会促进肿瘤细胞 MHC-I 类分子降解,使抗原呈递减少,免疫细胞识别受阻,导致肿瘤细胞发生免疫逃逸^[28]。

3.1.3 抑制性肿瘤微环境(TME)形成

肿瘤形成抑制性 TME 是对抗抗肿瘤免疫反应的重要途径,肿瘤微环境中的乳酸通过与免疫效应细胞相互作用促进了肿瘤的免疫逃逸^[29-30]。国医大师周仲瑛提出 TME 与癌毒病机密切相关,肿瘤炎性微环境是癌毒病机热毒表现,所呈现的炎热、升腾等特性,与肿瘤炎性微环境中存在的炎性细胞及因子等特征相似^[31]。有研究报道肿瘤微环境中 IFN- γ 活化 JAK1、JAK2 信号通路,进而上调 PD-L1,PD-L1 与 NK 细胞的 PD-1 结合,减弱 NK 细胞的抗肿瘤活性^[32]。崔雯瑄等^[33]提出高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)协同作用,可以促进细胞增殖、侵袭和迁移,稳定 TME,介导肿瘤细胞免疫逃逸。也有研究发现异常的骨髓微环境,尤其是成骨细胞龛,可通过 IL-1 参与的炎症信号反应,介导 CD34 的高表达,促进 LSC 的增殖和自我更新能力,介导 LSC 的免疫逃逸^[34]。

3.1.4 NK 细胞失能

NK 细胞失能也是引起肿瘤细胞免疫逃逸的关键因素之一^[35]。相关研究发现 NKG2D 及其配体(NKG2D-L)的相互作用,对白血病细胞的免疫清除起重要作用。同时,研究也发现 NKG2D-L 的可溶性表达或低表达甚至不表达,是介导 LSC 免疫逃逸的关键因素^[36]。也有研究认为 LSC 表面表达的 MICA/B 脱落,导致血清中 sMICA 和 sMICB 异常升高,损伤了基于 NKG2D-MIC 的抗肿瘤效应,导致 LSC 的免疫逃逸^[37]。另外,Stringaris 等^[38]发现 AML 患者的 LSC 能分泌 IL-10,对 NK 细胞具有免疫抑制作用,从而降低 NK 细胞对 LSC 的杀伤力,介导 LSC 免疫逃逸。贾祝霞等^[39]研究发现 STAT3 磷酸化可降低肿瘤细胞表面 NKG2DL 分子(MICA)的表达水平,介导耐药 LSC 抗凋亡,降低其对 NK 细胞的杀伤敏感,从而介导 LSC 免疫逃逸。

3.2 中医药干预 LSC 免疫逃逸研究

随着研究的不断深入,越来越多的中药及其复方被证实,可通过多个途径实现 LSC 免疫逃逸状态的调控,这为未来白血病的治愈提供了希望。

3.2.1 诱导白血病细胞凋亡

研究发现,LSC 通过上调多个免疫检查点蛋白(PD-L1、TIM-3、CD24)发挥特有的免疫抗性。中药可通过抑制 Akt 激活的 β -catenin 降低 LSC 免疫抗性,抑制 LSC 免疫逃逸^[40]。如三氧化二砷(ATO)是砒霜的主要活性成分,早在 20 世纪 70 年代,砒霜已

被陈竺院士最先用于急性早幼粒细胞白血病(APL) 的治疗,临床效果较好,并成为治疗 APL 的一种有效常用中药^[41]。研究发现,ATO 能通过抑制 Akt,调控 NF- κ B 通路、Caspase-3 和 Caspase-7 通路,进而增强自身的免疫功能^[42]。姜黄素是中药姜黄的活性成分,能够抑制 Akt/mTOR 通路和 Raf/ERK/MAPK 通路,激活 Caspase 依赖性凋亡,降低白血病细胞免疫抗性,增强西医化疗药物的药效^[43]。有研究发现 ATO 联合姜黄素可通过下调 JAK2、STAT3 和 Bcl-2 蛋白的表达,上调 P53 和 P27 的表达,调控细胞自噬,抑制 LSC 免疫逃逸^[44]。丹参酮是中药丹参的主要活性成分,研究表明,丹参酮 II A 对 BCR/ABL 引起的下游信号通路如 JAK/STAT3/5 通路、MPK/mTOR 通路、Raf/ERK 通路等具有调节作用,抑制白血病细胞增殖及 PD-L1 表达,增加白血病细胞凋亡,并能干预白血病患者免疫抗性^[45]。

3.2.2 增强机体免疫力

中药及其复方可提高免疫细胞的数量及功能,增强机体的免疫力,促使机体清除白血病细胞,进而达到治疗效果。如中药黄芪的主要活性成分是黄芪总苷与黄芪多糖。其中黄芪多糖通过上调 MICA 表达增强其对 NK 细胞杀伤敏感性^[46],进而增强自身的免疫功能。段丽芳等^[47]发现黄芪多糖可双向免疫调节白血病,既能增加机体抗癌作用,又能调控肿瘤细胞分泌抑制因子,干预 LSC 免疫逃逸。刘清池等^[48]研究发现,凌丹康复方可以增强免疫系统对 LSC 的识别及杀伤功能,干预 LSC 的免疫逃逸,延长白血病患者中位生存期。在临床试验中,将含有黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷和汉黄芩素的黄芩提取物用于治疗儿童白血病患者,发现其具有免疫扶正作用^[49]。也有研究发现黄芩素可以干扰 PD-L1 表达,促进白血病细胞凋亡。药理研究表明白术能促进脾淋巴细胞转化,使机体免疫力提高;并调节体液及细胞免疫的紊乱,发挥抗 LSC 免疫逃逸的作用^[50]。

3.2.3 抑制 LSC 分化

LSC 遵循不对称分裂,分裂产生的两个子代细胞中,一个仍然保留 LSC 的特征,另一个子代细胞相对成熟,进入细胞周期活跃状态,通过系定向分化产生白血病细胞群体^[51]。诱导 LSC 进入细胞周期,清除的是 LSC 分裂出来的子代白血病细胞,相反,抑制 LSC 进入细胞周期却可抑制 LSC 免疫抗性,避免白血病诱导缓解后复发,抑制白血病进展。

近年来多项研究表明,作为中药苦参的主要活性成分苦参碱,可以调控细胞周期蛋白和细胞周期抑制因子的表达,调节 ERK/MAPK 通路、IL-6/JAK/STAT3 等信号通路,阻滞细胞 G1/S 期进程,抑制 LSC 的增殖,干预 LSC 的免疫逃逸^[52-53]。相关动物实验表明以雄黄、青黛和丹参为主的复方可增强 APL 的 G1/G0 阻滞,并可诱导体内、外 APL 细胞终末分化^[54]。

4 中医药辨治白血病未来展望

中医临证强调辨证论治,整体调整,使阴阳重归平和。现代越来越多的研究证明中医整体调整、因势利导的治疗原则,对机体抗病的免疫力具有促进和增强作用。白血病细胞免疫逃逸是目前导致白血病诱导缓解后复发及进展的关键因素。因此,对于重大难治性疾病的临床诊治,要发挥中西医结合优势,更好地贯彻落实“健康中国”的战略目标。对白血病的诊断,强调西医辨病的重要,突出中医辨证的优势,病证合参,动态认识白血病的发生发展规律。治疗方面,在西医放化疗或骨髓移植等治疗方案基础上,遵循中医整体观,辨证施以中医复方或中药单体扶正祛邪,调整机体免疫,抑制肿瘤细胞免疫逃逸,符合中医亢害承制理论,有望实现有效抑制白血病经西医化疗等诱导缓解后的复发及进展。

参考文献:

- [1] LOSONCZY H, NAGY Á, KOSZTOLÁNYI S, et al. Correlations between secondary hypogammaglobulinaemia, infections and mortality and the need for preventive immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphoid leukaemia [J]. Orv Hetil, 2019, 160(38): 1487-1494.
- [2] NEWELL L F, COOK R J. Advances in acute myeloid leukemia [J]. BMJ, 2021, 375: n2026.
- [3] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] 万才水. 白血病患者血清 IL-6、MCP-1、IL-22 水平变化及临床意义 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(36): 155-159.
WAN C S. Changes and clinical significance of serum IL-6, MCP-1 and IL-22 levels in patients with leukemia [J]. Med Innovation China, 2022, 19(36): 155-159.
- [5] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
GE J B, XU Y J, WANG C. Internal medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [6] 胡晓梅, 吴德沛. 中西医结合血液病学 [M]. 北京: 人民卫

- 生出版社, 2023.
- HU X M, WU D P. Integrative medicine hematology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.
- [7] VETRIE D, HELGASON G V, COPLAND M. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(3): 158-173.
- [8] ZEIJLEMAKER W, GROB T, MEIJER R, et al. CD34⁺CD38⁻ leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2019, 33(5): 1102-1112.
- [9] 刘英锋. 中医思维方法与实训 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
- LIU Y F. TCM Thinking Methods and Practical Training [M]. Beijing: China Publishing House of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [10] 庄海峰. 急性白血病中医病机探讨 [J]. 江西中医药, 2019, 50(2): 15-16.
- ZHUANG H F. Discussion on the pathogenesis of acute leukemia in traditional Chinese medicine [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2019, 50(2): 15-16.
- [11] 郎海燕, 刘雅峰, 高宠, 等. 血液肿瘤疾病中医理论创新与发展 [J]. 现代中医临床, 2019, 26(3): 55-58.
- LANG H Y, LIU Y F, GAO C, et al. Innovation and development of traditional Chinese medical theory on hematological malignancies [J]. Mod Chin Clin Med, 2019, 26(3): 55-58.
- [12] 郑丹丹, 孙明令, 周永明. 中医药治疗急性髓系白血病的研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 118-121.
- ZHENG D D, SUN M L, ZHOU Y M. Research progress on treatment of acute myeloid leukemia with traditional Chinese medicine [J]. Inf Tradit Chin Med, 2018, 35(4): 118-121.
- [13] 李昌桂, 周永明. 周永明治疗老年急性白血病临床经验 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(2): 1-3.
- LI C G, ZHOU Y M. Clinical experience of professor Zhou yongming in the treatment of acute leukemia in elderly [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2017, 31(2): 1-3.
- [14] 周丽媛, 蔡文亮, 吴迪炯, 等. 周郁鸿教授治疗老年急性白血病临床经验 [J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(4): 30-31.
- ZHOU L Y, CAI W L, WU D J, et al. Professor Zhou Yuhong's clinical experience in treating elderly acute leukemia [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 2015, 44(4): 30-31.
- [15] 王兴丽, 杨文华, 史哲新, 等. 益气养阴解毒祛邪法治疗老年急性白血病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3121-3123.
- WANG X L, YANG W H, SHI Z X, et al. Experience in treating aged acute leukemia with therapy of tonifying qi and Yin and removing toxic substance and pathogen [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(8): 3121-3123.
- [16] 焦宁, 张登山, 徐瑞荣. 《理虚元鉴》对现代白血病中医治疗的启示 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2563-2564.
- JIAO N, ZHANG D S, XU R R. Inspiration from Chinese medical literature "lixu Yuanjian" in treating leukemia with traditional Chinese medicine [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(10): 2563-2564.
- [17] 王新梅, 罗静, 田林涛, 等. 中药联合化疗治疗急性髓细胞白血病 [J]. 中医学报, 2018, 33(11): 2069-2071.
- WANG X M, LUO J, TIAN L T, et al. Chinese medicine combined with chemotherapy for acute myeloid leukemia [J]. Acta Chin Med, 2018, 33(11): 2069-2071.
- [18] 赵修诚. 回阳托邪法根治急性白血病的体会 [J]. 现代临床医学, 2021, 47(5): 350-351.
- ZHAO X C. Experience in radical treatment of acute leukemia by replenishing Yang and entrusting pathogens [J]. J Mod Clin Med, 2021, 47(5): 350-351.
- [19] 张瑞丹, 王博, 沈一平. 沈一平中西医结合治疗老年急性髓系白血病经验拾萃 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(9): 723-726, 734.
- ZHANG R D, WANG B, SHEN Y P. The clinical experience of integrated traditional Chinese and western medicine in treating elderly acute myeloid leukemia of SHEN yiping [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2018, 42(9): 723-726, 734.
- [20] 曾英坚, 彭国蕊, 刘凡, 等. 中医药在老年急性髓系白血病去甲基化化疗前干预应用优势探讨 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(5): 913-915.
- ZENG Y J, PENG G R, LIU F, et al. Discussion on the advantages of traditional Chinese medicine intervention before demethylation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29(5): 913-915.
- [21] 李倩, 文飞球. 白血病异基因造血干细胞移植后免疫逃逸机制的研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(5): 302-305.
- LI Q, WEN F Q. Research progress on immune escape mechanism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in leukemia [J]. J China Pediatr Blood Cancer, 2020, 25(5): 302-305.
- [22] KAMPHORST A O, WIELAND A, NASTI T, et al. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent [J]. Science, 2017, 355(6332): 1423-1427.
- [23] 吴璨, 翟志敏, 吴凡, 等. B7-H1 通过调节肿瘤免疫微环境促进 AML 肿瘤细胞免疫逃逸的实验研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(6): 494-499.
- WU C, ZHAI Z M, WU F, et al. B7-H1 promotes immune escape of AML tumor cells by regulating tumor immune microenvironment [J]. Chin Clin Oncol, 2020, 25(6): 494-499.
- [24] 陶千山. IL-35 诱导急性髓细胞白血病细胞免疫逃逸的作用及机制 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- TAO Q S. Effect and mechanism of IL-35 on immune escape of acute myeloid leukemia cells [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014.
- [25] YANG K, XU J, LIU Q, et al. Expression and significance of CD47, PD1 and PDL1 in T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(2): 265-271.
- [26] 揭晓亮, 孔阳阳, 周光飏. CD47 在肿瘤免疫逃逸中的作用及靶向治疗策略研究进展 [J]. 四川大学学报(医学版),

- 2023, 54(3): 455–461.
- JIE X L, KONG Y Y, ZHOU G B. Latest findings on the role of CD47 in tumor immune evasion and related targeted therapies [J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2023, 54(3): 455–461.
- [27] LAWSON K A, SOUSA C M, ZHANG X, et al. Functional genomic landscape of cancer-intrinsic evasion of killing by T cells [J]. Nature, 2020, 586(7827): 120–126.
- [28] YAMAMOTO K, VENIDA A, YANO J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I [J]. Nature, 2020, 581(7806): 100–105.
- [29] KLINK M. 肿瘤细胞免疫—免疫细胞和肿瘤细胞的相互作用 [M]. 北京: 化学工业出版社; 2016.
- KLINK M. Tumor cell immunity—Interaction immune and cancer cells [M]. Beijing: Chemical Industry Press; 2016.
- [30] HIRSCHHAEUSER F, SATTLER U G A, MUELLER-KLIESER W. Lactate: a metabolic key player in cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(22): 6921–6925.
- [31] 程海波, 沈卫星, 吴勉华, 等. 基于肿瘤微环境的癌毒病机理论研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 105–107.
- CHENG H B, SHEN W X, WU M H, et al. Pathogenesis theory of cancerous toxin in tumor microenvironment [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2014, 30(2): 105–107.
- [32] BELLUCCI R, MARTIN A, BOMMARITO D, et al. Interferon- γ -induced activation of JAK1 and JAK2 suppresses tumor cell susceptibility to NK cells through upregulation of PD-L1 expression [J]. Oncoimmunology, 2015, 4(6): e1008824.
- [33] 崔雯瑄, 马鸣. HMGB1 和 IDO 在肿瘤免疫逃逸中的作用研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(5): 612–616.
- CUI W X, MA M. Research progress on the role of HMGB1 and IDO in tumor immune escape [J]. J Hebei Med Univ, 2023, 44(5): 612–616.
- [34] 曹志杰, 李怡爽, 王慧君, 等. 成骨细胞通过上调白血病细胞 IL-1 的表达促进白血病干细胞增殖的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(5): 1348–1353.
- CAO Z J, LI Y S, WANG H J, et al. Osteoblast niche promotes the proliferation of leukemia stem cells by up-regulating the expression of IL-1 in leukemia cells [J]. J Exp Hematol, 2022, 30(5): 1348–1353.
- [35] 魏姗姗, 余妙容, 彭琪, 等. 自然杀伤细胞在白血病免疫逃逸中的研究进展 [J]. 广东医学, 2013, 34(22): 3502–3505.
- WEI S S, SHE M R, PENG Q, et al. Research progress of natural killer cells in immune escape of leukemia [J]. Guangdong Med J, 2013, 34(22): 3502–3505.
- [36] LIU M, DU M, YU J, et al. CEBPA mutants down-regulate AML cell susceptibility to NK-mediated lysis by disruption of the expression of NKG2D ligands, which can be restored by LSD1 inhibition [J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2016158.
- [37] 吴振添, 刘会兰, 耿良权, 等. NK 细胞活化性受体 NKG2D 及其配体 MICA/B 在急性白血病免疫逃逸机制中的初步研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(S1): 93.
- WU Z T, LIU H L, GENG L Q, et al. Preliminary study on the immune escape mechanism of NK cell activated receptor NKG2D and its ligand MICA/B in acute leukemia [J]. Chin J Pract Intern Med, 2007, 27(S1): 93.
- [38] STRINGARIS K, SEKINE T, KHODER A, et al. Leukemia-induced phenotypic and functional defects in natural killer cells predict failure to achieve remission in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2014, 99(5): 836–847.
- [39] 贾祝霞, 卢绪章, 何金媛, 等. STAT3 介导耐药白血病细胞抗凋亡和免疫逃逸机制的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(6): 1796–1803.
- JIA Z X, LU X Z, HE J Y, et al. Mechanism of anti apoptosis and immune evasion in drug-resistant leukemia cells mediated by STAT3 [J]. J Exp Hematol, 2020, 28(6): 1796–1803.
- [40] PERRY J M, TAO F, ROY A, et al. Overcoming Wnt- β -catenin dependent anticancer therapy resistance in leukaemia stem cells [J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(6): 689–700.
- [41] ZHU H, HU J, CHEN L, et al. The 12-year follow-up of survival, chronic adverse effects, and retention of arsenic in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2016, 128(11): 1525–1528.
- [42] 王欣, 谭译敏, 王梅竹, 等. 中药砷剂治疗 BCR-ABL 阳性慢性髓系白血病研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 136–140.
- WANG X, TAN X M, WANG M Z, et al. Research progress in TCM arsenic for treatment of BCR-ABL positive chronic myeloid leukemia [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(6): 136–140.
- [43] GUO Y, SHAN Q, GONG Y, et al. Curcumin induces apoptosis via simultaneously targeting AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK survival signaling pathways in human leukemia THP-1 cells [J]. Pharmazie, 2014, 69(3): 229–233.
- [44] CHEN S, WU J L, LIANG Y, et al. Arsenic trioxide rescues structural p53 mutations through a cryptic allosteric site [J]. Cancer Cell, 2021, 39(2): 225–239, e8.
- [45] YUN S M, JUNG J H, JEONG S J, et al. Tanshinone IIA induces autophagic cell death via activation of AMPK and ERK and inhibition of mTOR and p70 S6K in KBM-5 leukemia cells [J]. Phytother Res, 2014, 28(3): 458–464.
- [46] 邓黎黎. 黄芪多糖对白血病细胞 MICA 表达及 NK 细胞杀伤敏感性的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- DENG L L. The effects of *Astragalus* polysaccharide on the expression of MICA in leukemia cell lines and its impact on NK cytotoxicity [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2012.
- [47] 段丽芳, 张晓芹. 黄芪多糖抗白血病免疫治疗研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23(6): 74–76.
- DUAN L F, ZHANG X Q. Progress on *Astragalus* polysaccharides in immunotherapy of anti-leukemia [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 23(6): 74–76.
- [48] 刘清池, 吴维海, 李刚荣, 等. 凌丹康复方配合 DC-CIK 治疗白血病临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 347–350.

LIU Q C, WU W H, LI G R, et al. Effect of lingdankang composite combined dendritic cell-cytokine induced killer cells in treating leukemia [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2009, 29 (4): 347-350.

[49] ORZECZOWSKA B, CHABER R, WISNIEWSKA A, et al. Baicalin from the extract of *Scutellaria baicalensis* affects the innate immunity and apoptosis in leukocytes of children with acute lymphocytic leukemia [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(2): 558-567.

[50] 柳威, 邓林华, 赵英强. 白术及其有效成分药理作用概述 [J]. 中医学报, 2021, 49(10): 116-118.

LIU W, DENG L H, ZHAO Y Q. Summary of pharmacological effects of *Atractylodes macrocephala* and its active ingredients [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(10): 116-118.

[51] 杨向东, 杨文华, 史哲新, 等. 从白血病干细胞探讨中医中药治疗白血病的思路方法 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19 (6): 1250-1252.

YANG X D, YANG W H, SHI Z X, et al. Primary investigation on treatment method and new research direction for leukemia therapy with Traditional Chinese Medicine and materia medica based on leukemia stem cells [J]. J Mod Oncol, 2011, 19(6):

1250-1252.

[52] 王金侠, 张立, 矫增金, 等. 苦参碱及氧化苦参碱诱导肿瘤细胞自噬作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 155-159.

WANG J X, ZHANG L, JIAO Z J, et al. Advances in the mechanism by which matrine and oxymatrine induce autophagy in tumor cells [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23 (2): 155-159.

[53] 晁荣, 胡晓燕, 朱生东, 等. 苦参碱联合化疗药物对人急性髓系白血病 HL-60 细胞增殖及侵袭力的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 2910-2913.

CHAO R, HU X Y, ZHU S D, et al. Effects of matrine combined with chemotherapeutic drugs on proliferation and invasion of human acute myeloid leukemia HL-60 cells [J]. World Chin Med, 2019, 14(11): 2910-2913.

[54] WANG L, ZHOU G B, LIU P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(12): 4826-4831.

[收稿日期] 2023-06-14

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》2024 年征订启事

《中国比较医学杂志》由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。开设栏目:研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等。读者对象:农牧渔业、医学、药学、环保、生物、体育、国防等单位的科技工作者、教育工作者、管理人员以及有关的生产者、大专院校学生等。

刊期及订价:月刊,大 16 开本,180 页。月末出版。每期 50 元,全年 12 期,共计 600 元。邮发代号:82-917。

汇款方式:银行转帐:中国农业银行股份有限公司北京潘家园支行
帐号:11220201040003764
单位抬头全称:中国实验动物学会

请注明订刊数量,并写明刊物寄往地址及收件人。收到汇款后,我们会及时将发票寄给您。